

NIEDRIGVISOSE, STRAHLUNGSHÄRTBARE FORMULIERUNG, INSbesondere FÜR DIE STEREOLITHOGRAPHISCHE HERSTELLUNG VON OHRSTÜCKEN

Die vorliegende Erfindung betrifft eine niedrigviskose, strahlungshärtbare Formulierung zur stereolithographischen Herstellung von medizintechnischen Produkten, insbesondere zur Herstellung von Ohrstücken, auf Basis mindestens zweier Verbindungen, die radikalisch polymerisierbare Methacrylatfunktionen aufweisen, und mindestens eines für die Polymerisation der geeigneten Verbindungen geeigneten Photoinitiators, und mindestens des einen für die Stabilisierung des Stereolithographieharzes bestimmten Inhibitors 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-yloxy (freies Radikal), der neben anderen schon in der Technik für Stereolithographieharze bekannten Inhibitoren als eine sehr vorteilhafte Formulierungskomponente für solchartige Zusammensetzungen geeignet ist.

Es ist aus US. Pat. 4,575,330 bekannt, dass niedrigviskose, strahlungshärtbare Harze bzw. Harzgemische für die Herstellung von dreidimensionalen Objekten mittels

Stereolithographie eingesetzt werden können.

5 Ferner ist aus US. Pat. 5,487,012 und WO
01/87001 bekannt, dass die Stereolithographie
vorteilhaft zur Herstellung von Ohrstücken
eingesetzt werden kann. Beim
10 stereolithographischen Verfahren werden
dreidimensionale Objekte aus einer
niedrigviskosen, strahlungshärtbaren
Formulierung in der Weise aufgebaut, dass
jeweils eine dünne Schicht (ca. 0,0025-0,01
mm) der Formulierung mittels aktinischer
Strahlung in definierter Weise so vorhärtet,
15 dass die erzeugte Schicht die gewünschte
Querschnittsform des Objektes an dieser Stelle
vorweist. Zeitgleich wird die erzeugte Schicht
an die im Schritt zuvor gehärtete Schicht
polymerisiert. Der Aufbau des Gesamtobjektes
20 lässt sich so mit Hilfe eines
computergesteuerten Lasersystems wie z. B.
eines Nd:YVO₄ Festkörperlasers (Viper si² SLA
System, Fa. 3D Systems, USA) bewerkstelligen.
Der generierte Formkörper wird gegebenenfalls,
25 z. B. durch Strahlenhärtung, nachgehärtet.

30 An die im stereolithographischen Prozess
einsetzbaren Harzformulierungen werden
besondere Anforderungen gestellt. Dabei sind
insbesondere die Strahlungsempfindlichkeit und
die Viskosität der Harzformulierungen, sowie
die Festigkeit der mittels Laserhärtung
vorgehärteten Formkörper zu nennen. Dieser

nicht völlig gehärtete Formkörper wird in der Technik der Stereolithographie als Grünling bezeichnet, und die Festigkeit dieses 5 Grünlings, charakterisiert durch den E-Modul und die Biegefestigkeit, bezeichnet man als Grünfestigkeit. Die Grünfestigkeit stellt für die Praxis der Stereolithographie einen wichtigen Parameter dar, da Formkörper mit 10 geringer Grünfestigkeit sich während des Stereolithographieprozesses unter ihrem eigenen Gewicht deformieren können oder diese können während der Nachhärtung, beispielsweise mit einer Xenonbogen- oder Halogenlampe, absacken 15 oder sich durchbiegen. Es ist daher verständlich, dass unter Berücksichtigung der oben genannten Anforderungen kompliziert abgestimmte und formulierte Zusammensetzungen eingesetzt werden.

20 Beispielsweise wird von H. Kodama in Rev. Sci. Instrum. 52 (11), 1170-1173 (1981) eine niedrigviskose, strahlungshärtbare Harzformulierung offenbart, die aus einem 25 ungesättigten Polyester, einem Acrylsäureester, Styrol und einem Polymerisationsinitiator besteht. Im Hinblick auf den Einsatz in der Stereolithographietechnik weist diese Harzformulierung jedoch eine geringe 30 Grünfestigkeit und eine ungenügende Photoempfindlichkeit auf.

Eine ebenfalls unter produktionstechnischen Gesichtspunkten ungenügende

Photoempfindlichkeit weisen die in US. Pat. 4,100,141 offenbarten Harzformulierungen auf. Dabei bedeutet eine geringe 5 Photoempfindlichkeit, dass lange Zeiten für die Herstellung der Formkörper benötigt werden. Dementsprechend muss die Photoempfindlichkeit der Stereolithographieharzformulierungen so eingestellt sein, dass sich aus dem Verhältnis 10 von erzielter Eindringtiefe des Laserstrahles in die niedrigviskose, strahlungshärtbare Harzformulierung und der aufgewandten Strahlungsenergie ergibt, dass mit geringer Strahlungsenergie eine möglichst große 15 Härtungstiefe bei gleichzeitig hohem Polymerisationsgrad, guter Grünfestigkeit und ausreichender Stabilität der Harzformulierung gegen Autopolymerisation realisiert werden. Flüssige, strahlungshärtbare Harzformulierungen 20 die den o. g. Anforderungen teilweise genügen sind beispielsweise in US. Pat. 5,476,748 oder in WO 99/50711 beschrieben. Diese als „Hybrid-System“ bezeichneten Formulierungen enthalten allerdings eine Kombination aus radikalisch und 25 kationisch polymerisierbaren Komponenten. Sie bestehen erstens aus einer flüssigen, di- bzw. polyfunktionellen Epoxyverbindung oder aus einer Mischung, bestehend aus difunktionellen oder höherfunktionellen Epoxyverbindungen; 30 zweitens aus einem kationischen Photoinitiator bzw. aus einer Mischung von kationischen Photoinitiatoren; drittens aus einem Photoinitiator bzw. aus einer Mischung von

5 Photoinitiatoren für die freie radikalische Polymerisation und mindestens aus einem niedrigviskosen Poly(meth)acrylat mit einer (Meth)acrylatfunktionalität von $n > 2$, mindestens einem Diacrylat und einer Polyolkomponente aus der Gruppe hydroxylterminierter Polyether, Polyester und Polyurethane. Dem Fachmann ist bekannt, dass solche Formulierungen unter 10 toxischen Aspekten kritisch zu bewerten sind und demzufolge nicht oder nur eingeschränkt zur Herstellung von Medizinprodukten eingesetzt werden können. Beispielsweise ist bekannt, dass kationische 15 Photoinitiatoren zu Hautreizzungen und allergischen Reaktionen führen können. Ähnliches gilt für die in solchen Formulierungen eingesetzten Verbindungen mit Epoxidfunktionen. Es ist dem Fachmann ferner bekannt, dass Acrylatverbindungen ebenfalls ein 20 erhöhtes Allergiepotential besitzen und somit Harzzusammensetzungen, wie sie z. B. in EP 0425441, EP 0914242 und EP 0579503 beschrieben sind, unter Biokompatibilitätsaspekten nicht 25 zur Herstellung von z. B. Ohrstücken verwendet werden können. Für den Einsatz in der Medizintechnik haben sich monomere oder oligomere Dimethacrylate auf Basis von Bisphenol A oder Bisphenol F und 30 Urethanmethacrylate mit einer Funktionalität von $n \geq 2$ bewährt. Im Vergleich zur Gruppe der Acrylatverbindungen weist für die Technik der Stereolithographie die Gruppe der

Methacrylatverbindungen jedoch eine geringere Reaktivität auf. Daraus ergeben sich die schon o. g. Nachteile hinsichtlich Eindringtiefe des Laserstrahles und Grünfestigkeit der vorgehärteten Objekte. Infolge der geringeren Reaktivität dieser Verbindungsklasse ist es ferner notwendig, höhere Konzentrationen an einem oder mehreren Photoinitiatoren für die freie radikalische Polymerisation einzusetzen. Dies führt zu einer verringerten Stabilität gegen Autopolymerisation der Harzzusammensetzungen. Dem Fachmann ist weiterhin bekannt, dass in der Technik der Stereolithographie bei der Herstellung einer großen Anzahl kleinteiliger Objekte von geringer Masse eine erhöhte mechanische und thermische Belastung der Stereolithographieharzformulierung vorliegt, die zu einer Autopolymerisation des Stereolithographieharzes bzw. zu sich verändernden Eigenschaften der Harzzusammensetzung und der daraus generierten Formkörper führen kann. Dies ist zum einen darauf zurückzuführen, dass bei geringem Harzverbrauch die auf einer Plattform fixierten, vorgehärteten Formkörper relativ häufig aus dem Bauraum der Stereolithographieanlage entfernt werden müssen. Daraus resultieren Temperaturschwankungen des Stereolithographieharzes im Bauraum. Zum anderen ergibt sich bei der Produktion von

Ohrstücken ein relativ großes Oberflächen- zu Volumenverhältnis der generierten Formkörper. Es ist dem Fachmann bekannt, dass bei der freien radikalischen Polymerisation infolge von Sauerstoffzutritt eine Inhibierungsschicht an der Oberfläche der Formkörper zurückbleibt. Das nur unvollständig an- bzw. auspolymerisierte Harz kann sich so während des Bauprozesses von der Oberfläche des Probenkörpers in das Stereolithographieharz lösen.

Aus diesen Punkten ist ersichtlich, dass bei der Herstellung von Ohrstücken mittels der stereolithographischen Technik die Stabilisierung der niedrigviskosen, strahlungshärtbaren Harzzusammensetzung ein bedeutender Parameter ist. Unter produktionstechnischen Gesichtspunkten ist es daher wünschenswert, dass bei möglichst konstanter Eindringtiefe des Laserstrahles die kritische Energie der Stereolithographieharzformulierung der Anwendung entsprechend eingestellt werden kann.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, eine Stereolithographieharzformulierung für die Produktion von Medizinprodukten, insbesondere von Ohrstücken, zur Verfügung zu stellen, die sowohl die mechanischen, toxikologischen als auch die an das Rapid Manufacturing mittels Stereolithographie gestellten Anforderungen erfüllt. Es wurde nun gefunden, dass ein

niedrigviskoses, aus einem oder mehreren voneinander verschiedenen monomeren oder oligomeren Dimethacrylaten auf Basis von Bisphenol A oder Bisphenol F bestehendes Harzgemisch, das außerdem ein Urethanmethacrylat mit einer Funktionalität von $n < 4$ und einer Viskosität < 10 Pa s, weiterhin ein monomeres aliphatisches oder 5 cycloaliphatisches Dimethacrylat mit einer Viskosität < 3 Pa s und das 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-yloxy (freies Radikal) enthält, für die Technik der Stereolithographie 10 eingesetzt werden kann und das bei der Härtung mittels Lasers vorgehärtete Formkörper ergibt, 15 die sich durch eine hohe Grünfestigkeit auszeichnen. Überraschenderweise wurde weiter gefunden, dass mit dem Inhibitor 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-yloxy (freies Radikal) 20 strahlungshärtbare, niedrigviskose Stereolithographieharzformulierungen herstellbar sind, deren Verhältnis von kritischer Energie zur Eindringtiefe des Laserstrahles in weiten Bereichen eingestellt 25 werden können. Die durch Aushärtung erhaltenen Formkörper weisen neben guten mechanischen Eigenschaften exzellente Biokompatibilität auf, sind hartelastisch und können nachbehandelt wie 30 beispielsweise geschliffen oder lackiert werden.

Der Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist dementsprechend ein niedrigviskoses,

strahlungshärtbares Stereolithographieharz,
enthaltend

5 a) 55-95 Gew.-% eines monomeren oder oligomeren
Dimethacrylats auf Basis von Bisphenol A oder
Bisphenol F

b) 0-20 Gew.-% eines Urethanmethacrylats mit einer
Funktionalität von $n < 4$ und einer Viskosität <
10 Pa s

10 c) 2-15 Gew.-% eines monomeren aliphatischen oder
cycloaliphatischen Dimethacrylats mit einer
Viskosität < 3 Pa s

d) 0-15 Gew.-% eines monofunktionellen
Methacrylats mit einer Viskosität < 3 Pa s

15 e) 0,5-6 Gew.-% eines oder einer Kombination
mehrerer Photoinitiatoren, deren Absorption im
Wellenlängenbereich des eingesetzten
Laserstrahles liegt

f) 0,0001-2 Gew.-% des Inhibitors 2,2,6,6-
20 Tetramethylpiperidin-1-yloxy (freies Radikal),
auch in Verbindung mit denen, dem
Stereolithographiefachmann bekannten
Inhibitoren

g) 0-40 Gew.-% an Füllstoffen

25 h) 0-5 Gew.-% an Farbpigmenten

i) 0-5 Gew.-% an üblichen Additiven wie UV-
Stabilisatoren oder Verlaufsadditiven, wobei
der Anteil der Komponenten a) bis h) zusammen
100 Gew.-% beträgt.

30 Vorzugsweise enthält das erfindungsgemäße
Gemisch

a) 60-90 Gew.-% eines n-fach ethoxylierten

5 Bisphenol-A-Dimethacrylats mit einem
Ethoxylierungsgrad von $n < 10$ oder eine
Mischung n-fach ethoxylierter Bisphenol-A-
Dimethacrylate mit einem Ethoxylierungsgrad von
 $n < 10$

10 b) 5-17 Gew.-% eines aliphatischen oder
cycloaliphatischen Urethanmethacrylats mit
einer Funktionalität von $n < 4$ und einer
Viskosität
 $< 10 \text{ Pa s}$

15 c) 3-10 Gew.-% eines monomeren aliphatischen oder
cycloaliphatischen Dimethacrylats mit einer
Viskosität $< 3 \text{ Pa s}$

20 d) 2-10 Gew.-% eines monofunktionellen
Methacrylats mit einer Viskosität $< 3 \text{ Pa s}$

25 e) 1-4 Gew.-% eines oder einer Kombination mehrere
Photoinitiatoren, deren Absorption im
Wellenlängenbereich des eingesetzten
Laserstrahles liegt

f) 0,005-0,05 Gew.-% des Inhibitors 2,2,6,6-
Tetramethylpiperidin-1-yloxy (freies Radikal),
auch in Verbindung mit denen, dem
Stereolithographiefachmann bekannten
Inhibitoren

30 g) 0-20 Gew.-% an Füllstoffen

h) 0-5 Gew.-% an Farbpigmenten

i) 0,01-3 Gew.-% an üblichen Additiven wie UV-
Stabilisatoren oder Verlaufsadditiven, wobei
der Anteil der Komponenten a) bis h) zusammen
100 Gew.-% beträgt.

Als Verbindungen der Komponente (a) eignen sich

beispielsweise Dimethacrylate des
(n)-alkoxyliertem Bisphenol A wie Bisphenol-A-
ethoxylat(2)dimethacrylat, Bisphenol-A-
ethoxylat(4)dimethacrylat, Bisphenol-A-
propoxylat(2)dimethacrylat, Bisphenol-A-
propoxylat(4)dimethacrylat sowie Dimethacrylate
des (n)-alkoxylierten Bisphenol F wie
Bisphenol-F-ethoxylat(2)dimethacrylat und
Bisphenol-F-ethoxylat(4)dimethacrylat,
Bisphenol-F-propoxylat(2)dimethacrylat,
Bisphenol-F-propoxylat(4)dimethacrylat und
Mischungen dieser. Vorzugsweise verwendet man
monomere oder oligomere Dimethacrylate auf
Basis von Bisphenol A, insbesondere das
Bisphenol-A-ethoxylat(2)dimethacrylat und das
Bisphenol-A-ethoxylat(4)dimethacrylat.
Besonders bevorzugt sind dabei Mischungen
dieser beiden Dimethacrylate auf Bisphenol-A-
Basis, mit einem Anteil an Bisphenol-A-
ethoxylat(4)dimethacrylat > Bisphenol-A-
ethoxylat(2)dimethacrylat.

Die in den erfindungsgemäßen Formulierungen als
Komponente (b) eingesetzten Urethanmethacrylate
mit einer Funktionalität < 4 sind dem Fachmann
bekannt und können in bekannter Weise
hergestellt werden, indem man beispielsweise
ein hydroxylterminiertes Polyurethan mit
Methacrylsäure zum entsprechendem
Urethanmethacrylat umsetzt, oder indem man ein
isocyanatterminiertes Präpolymer mit
Hydroxymethacrylaten umsetzt. Entsprechende

Verfahren sind z. B. aus EP 0579503 bekannt. Urethanmethacrylate sind auch im Handel erhältlich und werden beispielsweise unter der Bezeichnung PC-Cure® von der Firma Piccadilly Chemicals, unter der Produktbezeichnung CN 1963 von der Firma Sartomer und unter der Bezeichnung Genomer® von der Firma Rahn vertrieben.

10

Bevorzugt werden als Urethanmethacrylate solche eingesetzt, die mit einer Funktionalität von $n < 4$ und aus aliphatischen Edukten hergestellt worden sind, insbesondere das aus HEMA und TMDI erhaltene Isomerengemisch 7,7,9- (bzw. 7,9,9-) Trimethyl-4,13-dioxo-3,14-dioxa-5,12-diazahexadecan-1,16-diol-dimethacrylat.

15

Als Verbindungen der Komponente (c) können beispielsweise eingesetzt werden: 1,3-

20

Butandioldimethacrylat, 1,6-

Hexandioldimethacrylat, 1,3-

Butylenglykoldimethacrylat,

Diethylenglykoldimethacrylat,

Ethylenglykoldimethacrylat,

25

Neopentyldimethacrylat,

Polyethylenglykoldimethacrylat,

Triethylenglykoldimethacrylat und

Tetraethylenglykoldimethacrylat und bevorzugt

1,4-Butandioldimethacrylat. Solche Produkte

30

sind im Handel erhältlich, beispielsweise von der Firma Sartomer.

In den erfindungsgemäßen Formulierungen können als Komponente (d) beispielsweise folgende Verbindungen enthalten sein: Allylmethacrylat,

5 Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, n-Butyl-, Isobutyl-,
n-Hexyl-, 2-Ethylhexyl-, n-Octyl-, n-Decyl-,
n-Dodecyl-, Isobornyl-, Isodecyl-, Lauryl-,
Stearylmethacrylat, 2-Hydroxyethyl-, 2- und 3-
Hydroxypropylmethacrylat,
Tetrahydrofurfurylmethacrylat und
Cyclohexylmethacrylat. Besonders bevorzugt ist
dabei Ethylmethacrylat.

10 Als Komponente (e) können als Photoinitiatoren alle Typen eingesetzt werden, die bei der entsprechenden Bestrahlung freie Radikale bilden. Dabei sind bekannte Photoinitiatoren Verbindungen der Benzoine, Benzoinether, wie Benzoin, Benzoinmethylether, Benzoinethylether und Benzoinisopropylether, Benzoinphenylether und Benzoinacetat, Acetophenone, wie Acetophenon, 2,2-Dimethoxyacetophenon, und 1,1-Dichloracetophenon, Benzil, Benzilketale, wie Benzildimethylketal und Benzildiethylketal, Anthrachinone, wie 2-Methylanthrachinon, 2-Ethylanthrachinon, 2-tert.-Butylanthrachinon, 1-Chloranthrachinon und 2-Amylanthrachinon, Triphenylphosphin, Benzoylphosphinoxide, wie beispielsweise 2,4,6-Trimethylbenzoyldiphenylphosphinoxid (Luzirin TPO) und Bis(2,4,6-trimethylbenzoylphenyl)-phosphinoxid, Benzophenone, wie Benzophenon und 4,4'-Bis-(N,N'-dimethylamino)-benzophenon, Thioxanthone und Xanthone, Acridinderivate, Phenazinderivate, Quinoxalinderivate oder 1-Phenyl-1,2-propandion-2-O-benzoyloxim, 1-Aminophenylketone oder 1-Hydroxyphenylketone, wie 1-Hydroxycyclohexylphenylketon, Phenyl-(1-

15

20

25

0

5

hydroxyisopropyl) -keton und 4-Isopropylphenyl-
(1-hydroxyisopropyl) -keton. Besonders
bevorzugte Verbindungen, die in Kombination mit
einem Nd:YVO₄-Festkörperlaser eingesetzt
werden, sind Bis(2,4,6-trimethylbenzoyl) -
phenylphosphinoxid, 2,4,6-
Trimethylbenzoyldiphenylphosphinoxid, 2-
Hydroxy-2-methylpropiophenon, Hydroxy-
cyclohexylphenylketon und Mischungen dieser
10 Photoinitiatoren.

15

In den erfindungsgemäßen Gemischen wird als
Inhibitor bzw. Stabilisator 2,2,6,6-
Tetramethylpiperidin-1-yloxy (freies Radikal)
zugesetzt. Der Einfluss der Konzentration an
2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-yloxy (freies
Radikal) in den Beispielformulierungen 1 auf
die Eindringtiefe des Laserstrahls und die
kritische Energie ist in den Abb. 1 und 2
20 dargestellt. Die Lasereindringtiefe und die
kritischen Energie wurde mittels der
Windowpane-Methode, beschrieben von P. F.
Jacobs und D. T. Reid in Rapid Prototyping &
Manufacturing, Society of Manufacturing
Engineers, Dearborn, MI, 1992, 1st. ed., S. 263-
25 280, bestimmt. Man kann den Abbildungen
entnehmen, dass schon geringe Zugaben an
2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-yloxy (freies
Radikal) zu einem starken Anstieg der
kritischen Energie bei nur geringer Veränderung
30 der Eindringtiefe des Laserstrahles führen.
Dieser Einfluss des Inhibitors 2,2,6,6-
Tetramethylpiperidin-1-yloxy (freies Radikal)

30

auf die relevanten Parameter Ec (kritische Energie, mJ cm^{-2}) und Dp (Lasereindringtiefe, mils) des Stereolithographieharzes

5 unterscheiden sich vom Einfluss der Inhibitoren wie z. B. Hydrochinon-monomethylether, die denen dem Stand der Technik entsprechenden Stereolithographieharzen zugefügt sind. Der Einfluss des Hydrochinon-monomethylether auf die Parameter Ec und Dp in den

10 Beispielformulierungen 2 ist in Abb.3 und 4 dargestellt. Im Vergleich zum Einfluss des Inhibitors 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-yloxy (freies Radikal) kann die kritische Energie des

15 Stereolithographieharzes nur durch wesentlich höhere Konzentrationen an Hydrochinon-monomethylether in einem signifikant geringerem Rahmen eingestellt werden. Darüber hinaus ist der Einfluss des Inhibitors Hydrochinon-

20 monomethylether auf die Lasereindringtiefe größer als im Falle des Einsatzes von 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-yloxy (freies Radikal). Dies ist besonders von Nachteil, wenn die Parameter farbiger oder opaker

25 Stereolithographieharze eingestellt werden müssen, da durch Zugabe von Pigmenten bzw. Farbstoffen die Lasereindringtiefe ebenfalls erniedrigt wird. Entsprechend der o. g. Ausführungen kann es so zu einer unter

30 produktionstechnischen Gesichtspunkten unerwünschten Verlängerung der Bauzeiten der Formkörper kommen. Im Falle von Stereolithographieharzen aus dem Bereich der

Medizintechnik, und insbesondere im Falle von Stereolithographieharzen für die Herstellung von Ohrstücken sind farbige bzw. opake Stereolithographieharzformulierungen jedoch von besonderer Relevanz.

Beispiel 1:

5	70,3-x Gew.-%	Bisphenol-A-
		ethoxylat(4)dimethacrylat
10	14,4 Gew.-%	Bisphenol-A-
		ethoxylat(2)dimethacrylat 9,2 Gew.-% 7,7,9-
		(bzw. 7,9,9-)Trimethyl-4,13-dioxo-3,14-dioxa-5,12diaza-hexadecan-1,16-diol-dimethacrylat
15	4,6 Gew.-%	1,4-Butandioldimethacrylat
	1,5 Gew.-%	Bis(2,4,6-trimethylbenzoyl)-phenylphosphinoxid
20	x Gew.-%	2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-yloxy (freies Radikal)

Das 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-yloxy (freies Radikal) wurde in den Konzentrationen von x= 0; 0,005; 0,01; 0,02 und 0,05 Gew.-% eingesetzt.

Beispiel 2:

30	70,3-x Gew.-%	Bisphenol-A-
		ethoxylat(4)dimethacrylat
	14,4 Gew.-%	Bisphenol-A-
		ethoxylat(2)dimethacrylat
	9,2 Gew.-%	7,7,9-(bzw. 7,9,9-)Trimethyl-4,13-dioxo-3,14-dioxa-5,12diaza-hexadecan-1,16-diol-dimethacrylat

4,6 Gew.-% 1,4-Butandioldimethacrylat
1,5 Gew.-% Bis(2,4,6-trimethylbenzoyl)
phenylphosphinoxid x Gew.-% Hydrochinon-
5 monomethylether

Der Inhibitor Hydrochinon-monomethylether wurde
in den Konzentrationen von $x = 0; 0,1; 0,2; 0,4;$
10 $0,6; 1$ und
2 Gew.-% eingesetzt.

Es zeigt: Abb. 1:
Den Einfluss der Konzentration von 2,2,6,6-
15 Tetramethylpiperidin-1-yloxy auf die
Lasereindringtiefe D_p der Harzformulierung nach
Beispiel 1.

Abb. 2:
Den Einfluss der Konzentration von 2,2,6,6
20 Tetramethylpiperidin-1-yloxy auf die kritische
Energie der Harzformulierungen aus Beispiel 1.

Abb. 3:
Den Einfluss der Konzentration von Hydrochinon-
25 monomethylether auf die Lasereindringtiefe D_p
der Harzformulierungen aus Bsp. 2.

Abb. 4
Den Einfluss der Konzentration von Hydrochinon-
30 monomethylether auf die kritische Energie der
Harzformulierungen aus Bsp. 2.

Den erfindungsgemäßen Gemischen können, falls

erforderlich, die dem Fachmann bekannten Additive zugesetzt werden, beispielsweise Verlaufsmittel, UV-Stabilisatoren, 5 Benetzungsmittel, Füllstoffe, Farbstoffe und Pigmente. Im Sinne der Erfindung besonders geeignete Farbstoffe sind Anthrachinon-Farbstoff-Zubereitungen, wie sie z. B. von der Firma Bayer unter dem Namen Macrolex verkauft 10 werden.

Verwendungsbeispiele

Beispiel 3 eines gelblich opaken 15 Stereolithographieharzes:

66,69	Gew.-%	Bisphenol-A-ethoxylat(4)dimethacrylat
15,6	Gew.-%	Bisphenol-A-ethoxylat(2)dimethacrylat
10	Gew.-%	7,7,9-(bzw.7,9,9-)Trimethyl-4,13-dioxo-3,14-dioxa-5,12-diaza-hexadecan-1,16-diol-dimethacrylat
5	Gew.-%	1,4-Butandioldimethacrylat
1,5	Gew.-%	Bis(2,4,6-trimethylbenzoyl)-phenylphosphinoxid
0,8	Gew.-%	pyrogene Kieselsäure
0,4	Gew.-%	Eisenoxidpigment
0,01	Gew.-%	2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-yloxy (freies Radikal)

20

25

30

Beispiel 4 eines blautransparenten Stereolithographieharzes:

	69,035 Gew.-%	Bisphenol-A-
	ethoxylat(4)dimethacrylat	
5	15,6 Gew.-%	Bisphenol-A-
	ethoxylat(2)dimethacrylat	
10	10 Gew.-%	7,7,9- (bzw. 7,9,9-) Trimethyl-4,13-
		dioxo-3,14-dioxa-5,12-diaza-
		hexadecan-1,16-diol-dimethacrylat
10	3,8 Gew.-%	1,4-Butandioldimethacrylat
	1,5 Gew.-%	Bis(2,4,6-trimethylbenzoyl)-
		phenylphosphinoxid
	0,03 Gew.-%	Anthrachinon-Farbstoff-
		Zubereitung (enthält C.I.
		Solvent Blue 97)
15	0,025 Gew.-%	UV-Stabilisator
	0,01 Gew.-%	2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-
		1-yloxy (freies Radikal)
20	<u>Beispiel 5 eines rottransparenten</u>	
	Stereolithographieharzes:	
	69,055 Gew.-%	Bisphenol-A-
	ethoxylat(4)dimethacrylat	
25	15,6 Gew.-%	Bisphenol-A-
	ethoxylat(2)dimethacrylat	
	10 Gew.-%	7,7,9- (bzw. 7,9,9-) Trimethyl-4,13-
		dioxo-3,14-dioxa-5,12-diaza-
		hexadecan-1,16-diol-dimethacrylat
30	3,8 Gew.-%	1,4-Butandioldimethacrylat
	1,5 Gew.-%	Bis(2,4,6-trimethylbenzoyl)-
		phenylphosphinoxid
	0,025 Gew.-%	UV-Stabilisator
	0,01 Gew.-%	Azofarbstoff Rot H

0,01 Gew.-% 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-
1-yloxy (freies Radikal)

5 Die für die Technik der Stereolithographie
relevanten Parameter der o. g. Harze sind in
Tab.1 aufgeführt. Sämtliche
10 Viskositätsmessungen wurden bei 23°C mit einem
CVO 120-Rheometer der Fa. Bohlin Instruments
durchgeführt. Die Bestimmung der
Biegefestigkeiten,
15 E-Module und Dehnungen wurde in Anlehnung an
die EN ISO 178 (1996) mit einer Zwick 1-
Testmaschine der Fa. Zwick durchgeführt. Zur
Ermittlung der Ec und Dp-Werte mittels der
o. g. Windowpane-Methode wurden jeweils die
Mittelwerte aus 10 Windowpane-Probekörpern
ermittelt. Die Probekörper wurden mit einer
Viper si² SLA Anlage, ausgerüstet mit einem
Nd:YVO₄ Festkörperlaser, hergestellt. Die
20 Grünlinge wurden mit der Stroboskop-
Belichtungseinheit Sonolux PR der
Fa. Innovation Meditech mittels 4000 Blitzen
nachgehärtet.

25 Mit ausgehärteten Probekörpern der
Stereolithographihaarzformulierungen aus Bsp.3-5
wurden darüber hinaus Studien zum
cytotoxischen, zum reizenden und zum
allergisierenden bzw. sensibilisierenden
30 Potential der Formulierungen durchgeführt.

Zur Bestimmung des reizenden Effektes wurden
auf der Basis von ISO 10993-10 (2002), von ISO

10993-12 (2002) und von ISO 17025 (1999) Tests an weißen Neuseelandkaninchen durchgeführt. Diesen wurden Kontrolllösungen und Testextrakte aus den Probenkörpern intrakutan injiziert. Aus den Tests ergab sich, dass die o. g. Stereolithographieharzformulierungen vernachlässigbar reizend sind.

10 In einer weiteren Testreihe zur Bestimmung der biologischen Reaktion der Säugetierzellkultur (L929) auf die Probekörper wurden Elutionstests gemäß ISO 10993-5 (1999), ISO 10993-12 (2002) und ISO 17025 (1999) durchgeführt. Man findet keine biologische Reaktivität (Grad 0) der L929 Säugetierzellen. Dementsprechend sind die o. g. Materialien nicht cytotoxisch und genügen den Vorgaben aus ISO 10993-5.

15 20 Ferner wurde das allergisierende Potential und die sensibilisierenden Eigenschaften der Probenkörper mittels einer Prüfreihe auf der Basis von ISO 10993-10 (2002), von ISO 10993-12 (2002) in Anlehnung an F. N. Marzulli und H. I. Maibach (eds.), 5th ed., 1996, Seiten 403, 440-441, Hemisphere Publishing Corporation, New York, B. Magnusson und A. M. Kligman, J. Invest. Dermatol. 52:268-276 (1969), B. Magnusson und A. M. Kligman, 1970, Allergic contact dermatitis in the guinea pig.

25 30 Identification of contact allergens, Springfield, IL.:Thomas evaluiert. Die o. g. Stereolithographieformulierungen

induzierten keine biologische Reaktion (0 % Sensibilisierung). Gemäß der Skala nach Kligman handelt es sich dabei um eine Reaktion des Grades 1, so dass das allergisierende Potential der Stereolithographieformulierungen als schwach einzustufen ist. Eine Sensibilisierungsrate gemäß Grad 1 nach Magnusson und Kligman ist als nicht signifikant zu betrachten.

Aus diesen Ergebnissen wird deutlich, dass die erfindungsgemäßen Stereolithographieharzformulierungen im medizintechnischen Bereich, insbesondere für die Herstellung von Ohrstücken, einsetzbar sind.

In Tab. 3 sind die mechanischen und chemischen Parameter des kommerziell erhältlichen, opaken Stereolithographieharz LLS71410 der Fa. Vantico, welches für den medizintechnischen Einsatz konzipiert ist, aufgeführt. Der Tabelle kann man entnehmen, dass im Vergleich die erfindungsgemäßen Formulierungen vorteilhafterweise wesentlich geringere Viskositäten und höhere Dp-Werte besitzen. Ferner liegen die mechanischen Eigenschaften Biegefestigkeit und E-Modul der offenbarten Formulierungen signifikant über den Werten für das kommerziell erhältliche Produkt. Darüber hinaus findet man, dass das Material der Fa. Vantico zwar als nicht cytotoxisch einzustufen ist, aber in Versuchsreihen zur Bestimmung der

5 Cytotoxizität eine dem Grad 1 entsprechende, leichte biologische Reaktion induziert. Unter Berücksichtigung des Einsatzes im medizintechnischen Bereich ist dies bei den erfindungsgemäßen Formulierungen vorteilhafterweise nicht der Fall.

10 Alle erfindungsgemäßen Stereolithographieharzformulierungen aus den Bsp.3-5 weisen unter produktionstechnischen Gesichtspunkten ideale Viskositäten < 2250 mPa s und Grünfestigkeiten auf. Die konventionelle Technik zur Herstellung von 15 Ohrstücken basiert auf autopolymerisierenden bzw. lichthärtenden Materialien, die in eine Negativform eines Ohrabdruckes gegeben werden. Im Vergleich zu den in der konventionellen Technik genutzten Materialien zur Herstellung 20 von Ohrstücken (z. B. Fotoplast® der Fa. Dreve Otoplastik GmbH (siehe Tab.3)) sind die mechanischen Werte Biegefestigkeit und E-Modul der ausgehärteten Formkörper signifikant höher.

25

30

Patentansprüche:

- 5 1. Biokompatible, niedrigviskose, strahlungshärtbare Formulierung, insbesondere für die Stereolithographie, zum Einsatz in der Medizintechnik, insbesondere zur Herstellung von Ohrstücken, enthaltend:
- 10 a) 55-95 Gew.-% eines monomeren oder oligomeren Dimethacrylats auf Basis von Bisphenol A oder Bisphenol F
- b) 0-20 Gew.-% eines Urethanmethacrylats mit einer Funktionalität von $n < 4$ und einer Viskosität < 15 Pa s
- 15 c) 2-15 Gew.-% eines monomeren aliphatischen oder cycloaliphatischen Dimethacrylats mit einer Viskosität < 5 Pa s
- d) 0-15 Gew.-% eines monofunktionellen Methacrylats mit einer Viskosität < 3 Pa s
- 20 e) 0,5-6 Gew.-% eines oder einer Kombination mehrere Photoinitiatoren, deren Absorption im Wellenlängenbereich des eingesetzten Laserstrahles liegt
- f) 0,0001-2 Gew.-% des Inhibitors 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-yloxy (freies Radikal), auch in Verbindung mit bekannten Inhibitoren
- g) 0-40 Gew.-% an Füllstoffen
- h) 0-5 Gew.-% an Farbpigmenten
- 25 i) 0-5 Gew.-% an üblichen Additiven wie UV-Stabilisatoren oder Verlaufsadditiven, wobei der Anteil der Komponenten a) bis h) zusammen 100 Gew.-% beträgt.

2. Formulierung eines Gemisches nach Anspruch 1, enthaltend:

5 a) 60-90 Gew.-% eines n-fach ethoxylierten Bisphenol-A-Dimethacrylats mit einem Ethisoxylierungsgrad von $n < 10$ oder eine Mischung n-fach ethoxylierter Bisphenol-A-Dimethacrylate mit einem Ethisoxylierungsgrad von $n < 10$

10 b) 5-17 Gew.-% eines aliphatischen oder cycloaliphatischen Urethanmethacrylats mit einer Funktionalität von $n < 4$ und einer Viskosität $< 10 \text{ Pa s}$

15 c) 3-10 Gew.-% eines monomeren aliphatischen oder cycloaliphatischen Dimethacrylats mit einer Viskosität $< 3 \text{ Pa s}$

d) 2-10 Gew.-% eines monofunktionellen Methacrylats mit einer Viskosität $< 3 \text{ Pa s}$

20 e) 1-4 Gew.-% eines oder einer Kombination mehrerer Photoinitiatoren, deren Absorption im Wellenlängenbereich des eingesetzten Laserstrahles liegt

f) 0,005-0,05 Gew.-% des Inhibitors 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-yloxy (freies Radikal), auch in Verbindung mit bekannten Inhibitoren

25 g) 0-20 Gew.-% an Füllstoffen

h) 0-5 Gew.-% an Farbpigmenten

i) 0,01-3 Gew.-% an üblichen Additiven wie UV-Stabilisatoren oder Verlaufsadditiven, wobei der Anteil der Komponenten a) bis h) zusammen 30 100 Gew.-% beträgt.

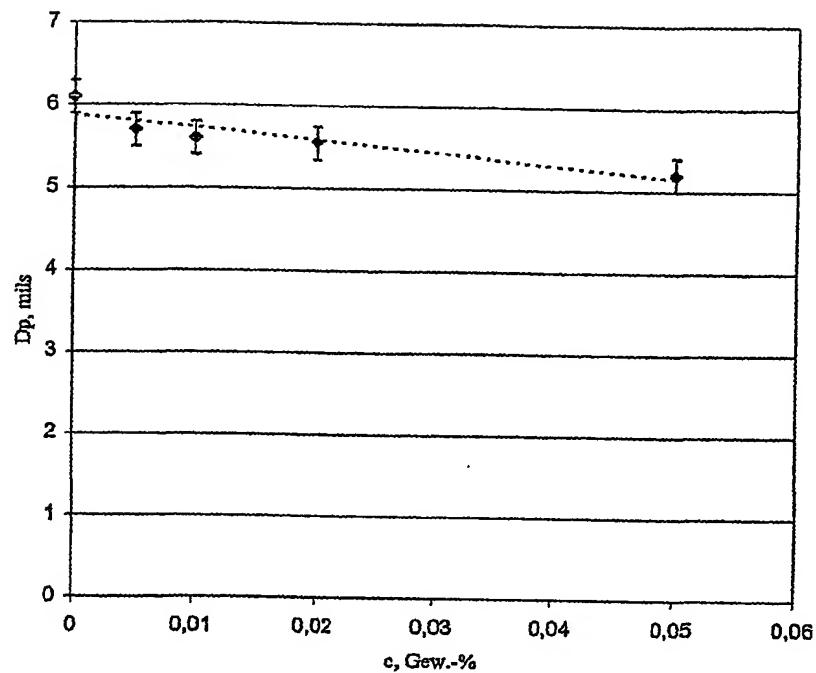


Abb.1

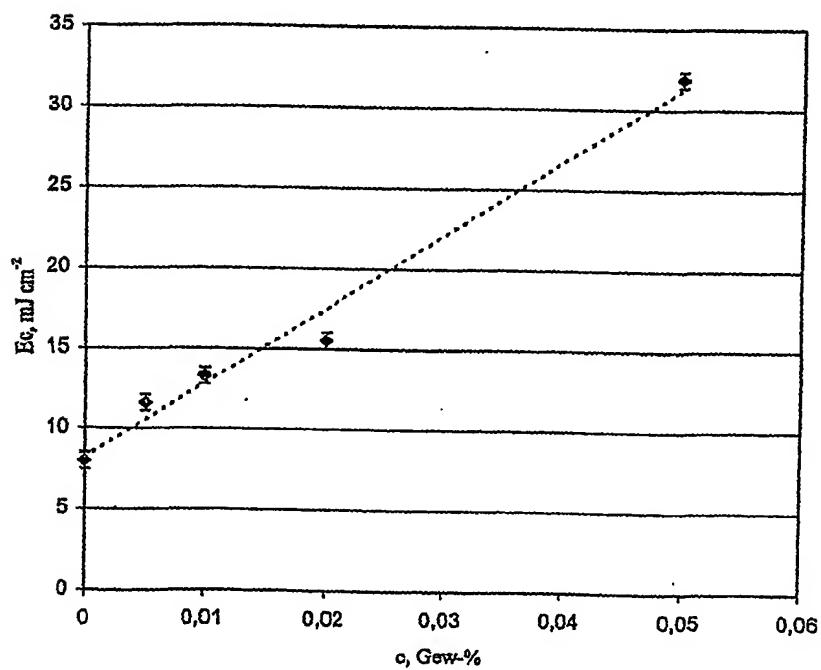


Abb.2

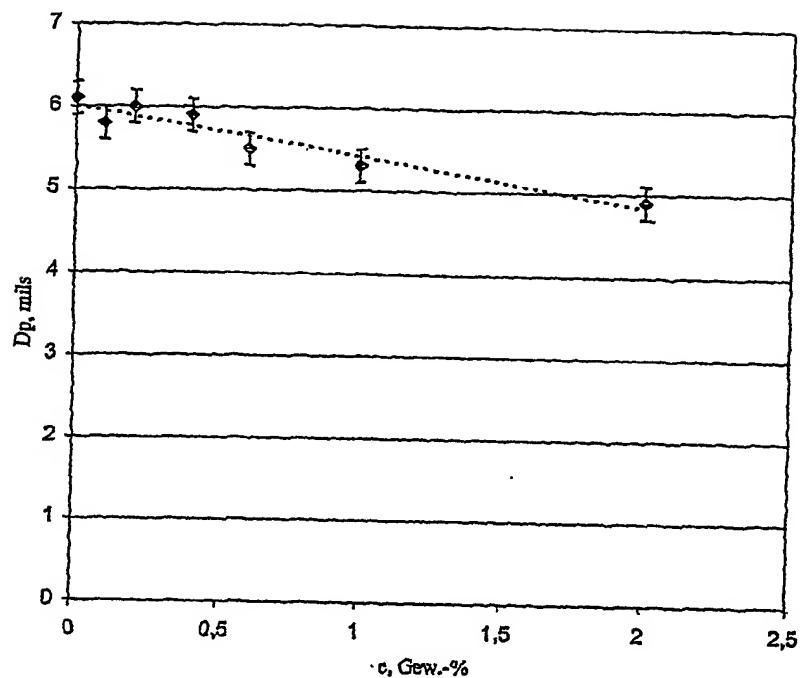


Abb.3

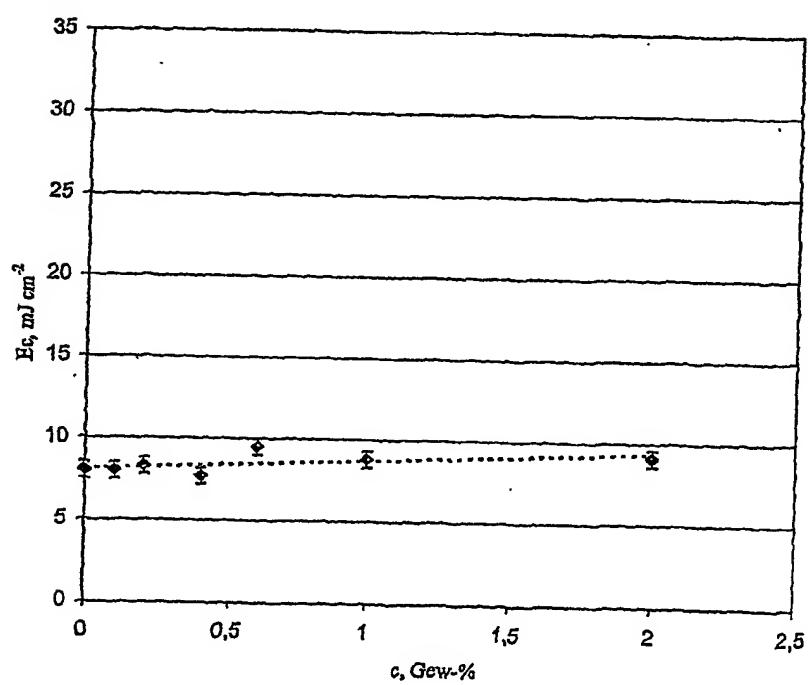


Abb. 4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/DE2004/001262

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 G03F7/00 B29C67/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 G03F B29C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/029365 A (SCHMIDT KRIS ALAN ; DOAN VU A (US); XU PINGYONG (US); 3D SYSTEMS INC () 10 April 2003 (2003-04-10) page 4, lines 28-34; claim 1	1, 2
A	EP 0 425 441 A (CIBA GEIGY AG) 2 May 1991 (1991-05-02) cited in the application claims 1,9-11; tables 1-3	1, 2
A	EP 0 822 445 B (CIBA GEIGY AG) 22 March 2000 (2000-03-22) paragraphs '0046!, '0059!; claims 1,9,10; examples 6-8,12-15	1, 2
A	EP 1 245 369 A (3D SYSTEMS INC) 2 October 2002 (2002-10-02) claims 1-7	1, 2
-/-		

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the International filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search	Date of mailing of the International search report
25 November 2004	02/12/2004
Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Thiele, N

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/DE2004/001262

C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	<p>WO 03/099947 A (VANTICO GMBH ; ZHAO YONG (GB); PATEL RANJANA CHHAGANHBI (GB); PEACE RI) 4 December 2003 (2003-12-04)</p> <p>page 10, lines 5-15; claims 1,9</p> <p>page 11, lines 1,2</p> <p>page 20, line 34 – page 21, line 13</p> <p>-----</p>	1,2
P,A	<p>EP 1 385 055 A (3D SYSTEMS INC)</p> <p>28 January 2004 (2004-01-28)</p> <p>paragraphs '0031!', '0034!', '0035!;</p> <p>claims 1,9,10</p> <p>-----</p>	1,2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/DE2004/001262

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 03029365	A	10-04-2003	US	2003092820 A1		15-05-2003
			US	2003100658 A1		29-05-2003
			EP	1456307 A1		15-09-2004
			EP	1458825 A1		22-09-2004
			WO	03029365 A1		10-04-2003
			WO	03029366 A1		10-04-2003
EP 0425441	A	02-05-1991	CA	2028541 A1		28-04-1991
			DE	59010008 D1		08-02-1996
			EP	0425441 A2		02-05-1991
			JP	3160013 A		10-07-1991
			JP	3243565 B2		07-01-2002
			KR	163588 B1		15-12-1998
EP 0822445	B	04-02-1998	US	5972563 A		26-10-1999
			AT	191090 T		15-04-2000
			AU	716984 B2		16-03-2000
			AU	3157997 A		05-02-1998
			CA	2211628 A1		29-01-1998
			DE	59701299 D1		27-04-2000
			EP	0822445 A1		04-02-1998
			ES	2144836 T3		16-06-2000
			JP	3564650 B2		15-09-2004
			JP	10087791 A		07-04-1998
EP 1245369	A	02-10-2002	US	2002171176 A1		21-11-2002
			EP	1245369 A2		02-10-2002
			JP	2003010312 A		14-01-2003
			US	2004028253 A1		12-02-2004
WO 03099947	A	04-12-2003	WO	03099947 A1		04-12-2003
EP 1385055	A	28-01-2004	US	2004013977 A1		22-01-2004
			EP	1385055 A1		28-01-2004
			JP	2004131706 A		30-04-2004

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/DE2004/001262

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 G03F7/00 B29C67/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 G03F B29C

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 03/029365 A (SCHMIDT KRIS ALAN ; DOAN VU A (US); XU PINGYONG (US); 3D SYSTEMS INC () 10. April 2003 (2003-04-10) Seite 4, Zeilen 28-34; Anspruch 1	1,2
A	EP 0 425 441 A (CIBA GEIGY AG) 2. Mai 1991 (1991-05-02) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1,9-11; Tabellen 1-3	1,2
A	EP 0 822 445 B (CIBA GEIGY AG) 22. März 2000 (2000-03-22) Absätze '0046!, '0059!; Ansprüche 1,9,10; Beispiele 6-8,12-15	1,2
A	EP 1 245 369 A (3D SYSTEMS INC) 2. Oktober 2002 (2002-10-02) Ansprüche 1-7	1,2
-/-		

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem Internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem Internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts

25. November 2004

02/12/2004

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Thiele, N

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/DE2004/001262

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,A	WO 03/099947 A (VANTICO GMBH ; ZHAO YONG (GB); PATEL RANJANA CHHAGANHBI (GB); PEACE RI) 4. Dezember 2003 (2003-12-04) Seite 10, Zeilen 5-15; Ansprüche 1,9 Seite 11, Zeilen 1,2 Seite 20, Zeile 34 – Seite 21, Zeile 13 -----	1,2
P,A	EP 1 385 055 A (3D SYSTEMS INC) 28. Januar 2004 (2004-01-28) Absätze '0031!, '0034!, '0035!; Ansprüche 1,9,10 -----	1,2

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE2004/001262

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 03029365	A	10-04-2003	US	2003092820 A1		15-05-2003
			US	2003100658 A1		29-05-2003
			EP	1456307 A1		15-09-2004
			EP	1458825 A1		22-09-2004
			WO	03029365 A1		10-04-2003
			WO	03029366 A1		10-04-2003
EP 0425441	A	02-05-1991	CA	2028541 A1		28-04-1991
			DE	59010008 D1		08-02-1996
			EP	0425441 A2		02-05-1991
			JP	3160013 A		10-07-1991
			JP	3243565 B2		07-01-2002
			KR	163588 B1		15-12-1998
EP 0822445	B	04-02-1998	US	5972563 A		26-10-1999
			AT	191090 T		15-04-2000
			AU	716984 B2		16-03-2000
			AU	3157997 A		05-02-1998
			CA	2211628 A1		29-01-1998
			DE	59701299 D1		27-04-2000
			EP	0822445 A1		04-02-1998
			ES	2144836 T3		16-06-2000
			JP	3564650 B2		15-09-2004
			JP	10087791 A		07-04-1998
EP 1245369	A	02-10-2002	US	2002171176 A1		21-11-2002
			EP	1245369 A2		02-10-2002
			JP	2003010312 A		14-01-2003
			US	2004028253 A1		12-02-2004
WO 03099947	A	04-12-2003	WO	03099947 A1		04-12-2003
EP 1385055	A	28-01-2004	US	2004013977 A1		22-01-2004
			EP	1385055 A1		28-01-2004
			JP	2004131706 A		30-04-2004